

氏 名	北林 千津子
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5982 号
学位授与年月日	平成 25 年 12 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学 位 論 文 名	Positive Association between Plasma Levels of Oxidized Low-density Lipoprotein and Myeloperoxidase after Hemodialysis in Patients with Diabetic End-stage Renal Disease (糖尿病性腎症の末期腎不全患者においては、血液透析後の血漿中酸化 LDL 値と血漿中ミエロペルオキシダーゼ値の間に正の相関がある)
論文審査委員	主 査 上田 真喜子 教授 副 査 末廣 茂文 教授 副 査 稲葉 雅章 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

血液透析中の末期腎不全患者は、心血管イベントを高頻度に発症することが知られている。また維持透析患者では、酸化ストレスが亢進しており、低比重リポ蛋白 (LDL) の酸化が起りやすいことが報告されている。ミエロペルオキシダーゼ (MPO) は、主として好中球が産生する強力な酸化酵素であり、LDL の酸化に関与することが示唆されている。今回われわれは、糖尿病性腎症に起因した末期腎不全患者の血液透析導入時における、血漿中酸化 LDL 値、血漿中 MPO 値、および高感度 CRP 値の動態と相互連関について解析した。

【対象・方法】

対象は糖尿病性腎症 28 例の血液透析導入患者で、初回透析前後に採血を行い、血漿中酸化 LDL 値、血漿中 MPO 値と高感度 CRP 値を測定した。さらに、28 例中 12 例については、初回、第 2 回、第 3 回透析の各透析前後に採血を行い、同様の解析を施行した。血漿中酸化 LDL 値については、酸化 LDL を特異的に認識するモノクローナル抗体である DLH3 を用いて、サンドイッチ ELISA 法により測定した。

【結果】

28 例の初回透析において血漿中酸化 LDL 値と血漿中 MPO 値は、透析後値が透析前値に比し有意に上昇していた (酸化 LDL、 $p < 0.005$; MPO、 $p < 0.0001$)。第 2、第 3 回透析時の血漿中酸化 LDL 値、血漿中 MPO 値に関しても、同様の現象が認められた。さらに、初回透析において、血漿中 MPO 値と血漿中酸化 LDL 値には正の相関が認められた ($R = 0.62$ 、 $p = 0.0029$)。高感度 CRP 値は、透析前後で有意な変化を示さなかった。

【結論】

糖尿病性腎症による末期腎不全患者の初回血液透析においては、透析に伴い、血漿中酸化 LDL 値と血漿中 MPO 値の両者が上昇し、血漿中酸化 LDL 値と血漿中 MPO 値の間には正の相関が認められることが初めて明らかとなった。これらの結果より、酸化 LDL と MPO は透析患者における動脈硬化の促進メカニズムに関与していることが強く示唆される。

論文審査の結果の要旨

血液透析中の末期腎不全患者は、心血管イベントを高頻度に発症することが知られている。また維持透析患者では、酸化ストレスが亢進しており、低比重リポ蛋白（LDL）の酸化が起こりやすいことが報告されている。ミエロペルオキシダーゼ（MPO）は、主として好中球が産生する強力な酸化酵素であり、LDLの酸化に関与することが示唆されている。本研究では、糖尿病性腎症に起因した末期腎不全患者の血液透析導入時における、血漿中酸化 LDL 値、血漿中 MPO 値、および高感度 CRP 値の動態と相互関連について解析した。

対象は糖尿病性腎症 28 例の血液透析導入患者で、初回透析前後に採血を行い、血漿中酸化 LDL 値、血漿中 MPO 値と高感度 CRP 値を測定した。さらに、28 例中 12 例については、初回、第 2 回、第 3 回透析の各透析前後に採血を行い、同様の解析を施行した。血漿中酸化 LDL 値については、酸化 LDL を特異的に認識するモノクローナル抗体である DLH3 を用いて、サンドイッチ ELISA 法により測定した。

28 例の初回透析において血漿中酸化 LDL 値と血漿中 MPO 値は、透析後値が透析前値に比し有意に上昇していた（酸化 LDL、 $p < 0.005$ ；MPO、 $p < 0.0001$ ）。第 2、第 3 回透析時の血漿中酸化 LDL 値、血漿中 MPO 値に関しても、同様の現象が認められた。さらに、初回透析において、血漿中 MPO 値と血漿中酸化 LDL 値には正の相関が認められた（ $R = 0.62$ 、 $p = 0.0029$ ）。高感度 CRP 値は、透析前後で有意な変化を示さなかった。

以上の結果より、糖尿病性腎症による末期腎不全患者の初回血液透析においては、透析に伴い、血漿中酸化 LDL 値と血漿中 MPO 値の両者が上昇し、血漿中酸化 LDL 値と血漿中 MPO 値との間には正の相関が認められることが初めて明らかとなり、酸化 LDL と MPO は透析患者における動脈硬化の促進メカニズムに密接に関与していることが示唆された。

本論文は、血液透析患者における透析直後の血漿中の酸化 LDL 値と MPO 値の上昇を初めて明らかにしたものであり、透析患者の動脈硬化の進展機序の解明に寄与するものと考えられる。よって、本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。